

**EINWIRKUNG DER RADIUMSTRAHLEN
AUF DEN WACHSENDEN
MENSCHLICHEN KNOCHEN**

INAUGURALDISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT BASEL**

VORGELEGT VON

ALFRED MEIER
AUS BASEL

MÜNCHEN 1951

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. *S. Scheidegger*

Tag der Promotion:
8. November 1949



Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Einwirkung der Radiumstrahlen auf den wachsenden menschlichen Knochen*

Von
Alfred L. Meier

Mit 2 Abbildungen

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den tierischen Knochen ist aus Experimenten bekannt. Die Einwirkungen auf den Knochen des Menschen sind indessen selten zu untersuchen. Wohl kennen wir Spätschäden am Skelett, die im Anschluß an eine überdosierte Bestrahlung bei Gelenkstuberkulosen auftreten. Genaue histologische Arbeiten über die Änderungen der Knochen sind selten. Durch Zufall bot sich die Möglichkeit, die Wirkung von Radium-Strahlen auf den wachsenden menschlichen Knochen zu untersuchen. Dabei konnte ein linksseitiger der Bestrahlung ausgesetzter Humerus mit dem entsprechenden rechtsseitigen, unbestrahlten Röhrenknochen verglichen werden.

Eigene Beobachtung: M. G., 3½-jähriges Mädchen. Von der Geburt an besteht ein Hämangiom fast der ganzen linken oberen Extremität, vor allem an der Außenseite des linken Oberarmes. An der letzteren Lokalisation ist im Verlauf der ersten beiden Lebensmonate ein rasches Wachstum des Tumors und ein Aufschwellen des Armes zu beobachten. Man beschließt, bei dem dreimonatigen Mädchen eine Therapie durchzuführen mit Radium. Es werden 10 aneinanderliegende Felder von 9 cm² Größe auf der Beugeseite von Oberarm und der Streckseite von Unterarm mit je 35 mg Radium bestrahlt (Filter 1 mm Ag + 1/3 mm Pb, Dauer der Einzelsitzung 3 Stunden, somit 12 mgh/cm². Dauer der Behandlung 4 Tage). Hiermit entstand die Gefahr einer Überbestrahlung vor allem an jenen Stellen, an welchen 4 Felder aneinanderstoßen und eine Überkreuzung der Strahlen zustande kommt.

Im bestrahlten Gebiet des Hämangiomes entwickeln sich zwei Monate später gelbliche Bläschen, die sich öffnen und immer weiter um sich greifen; es entsteht in der Ellenbeuge eine handtellergröße, bis auf die Muskulatur reichende Nekrose. Ein kleines Ulkus findet sich auch an der vorderen Achselfalte. Eine Blutuntersuchung zu diesem Zeitpunkt ergibt folgenden Befund: Hämoglobin 12,5 g%, Erythrozyten 4 320 000/mm³, Leukozyten 11 650/mm³. Die neutrophil granulierten Leukozyten sind zum Teil toxisch verändert.

* Arbeit unter Leitung von Prof. Scheidegger.

Das Kind befindet sich nunmehr bis zu seinem drei Jahre später erfolgenden Tod fast ohne Unterbruch in Spitalspflege. Das große Ulkus in den Ellenbeuge heilt sehr träge im Laufe eines Jahres ab. In der Folge entsteht eine schwere, desmogene Kontraktur des linken Armes mit stark eingeschränkter Beweglichkeit. Die Haut ist im allgemeinen überpigmentiert. Sie erscheint ziemlich elastisch, außer in der Ellenbeuge, auf der Streckseite des Vorderarmes und auf dem Handrücken; hier ist sie hart, unelastisch und sehr brüchig. Die fortschreitenden Partien des Hämangiomes werden unterdessen erfolgreich mit Diathermie-Sticheilung behandelt. Blutuntersuchungen weisen stets Schwankungen zwischen leichter Oligämie und normalen Werten auf. Im dritten und vierten Lebensjahr werden zur Behebung der Kontrakturen am linken Arm verschiedene größere plastische Operationen vorgenommen. Im Anschluß an eine solche Hautplastik tritt der Tod unter den Zeichen eines acetonämischen Erbrechens ein.

Bei der 9 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Autopsie (Nr. 794/45) fand sich (Protokoll auszugsweise):

Leiche eines ziemlich stark abgemagerten weiblichen Kindes in wenig ausgebildeter Totenstarre. Der linke Arm ist stark atrophisch im Verhältnis zum rechten, er zeigt ausgedehnte Narben, hauptsächlich im Gebiet des Ober- und Unterarmes. Zeichen von Transplantationen. Die Arme sind gleich lang.

Die ziemlich große Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger. Die Milz ist weich, steht zwei Querfinger über dem Rippenbogen. Rippenknorpel gut elastisch, leicht schneidbar. Das Herz ist etwas größer als der Faust entspricht, rechts weit und schlaff. Die Lungen zeigen ein hellrötliches, ziemlich saft- und blutreiches Gewebe; es sind nirgends eigentliche Infiltrate festzustellen. Die rechte Lunge ist in den Randteilen des Oberlappens ziemlich stark gebläht. Milz etwas gelockert, von hellbraunroter Farbe. Leber groß und saftreich, der Läppchenbau undeutlich erkennbar. Nebennieren feucht, etwas wäbrig, vor allem die Rinde. Die Nieren beide ziemlich feucht, quellend, mit geringer Durchblutung. Grenze Mark-Rinde scharf. Der Schädel sägt sich leicht. Hirngewebe feucht, wäbrig, wenig durchblutet. Die Kleinhirnhemisphären sind leicht in das Foramen occipitale magnum eingepreßt.

Der linke Arm zeigt eine etwas bräunliche, wenig entwickelte Muskulatur. Die Gelenkhäute von Schulter- und Ellbogengelenk sind zart. Die entsprechende Muskulatur des rechten Armes ist gering entwickelt und zart.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: starke, diffuse Verfettung, leichtes Oedem des Parenchyms. Fetteinlagerung in den Granulozyten auffallend stark. Auch im strömenden Blut befinden sich Granulozyten mit viel Lipoid.

Niere: Verfettung der Epithelien. Die Gefäße sind zart.

Herzmuskel: leichte feintropfige Verfettung, einzelne Fasern sind intensiver verfettet.

Milz: Hyperplasie der Pulpa, Follikel klein, oft unscharf begrenzt.

Muskulatur des rechten Oberarmes: Gleichmäßig ausgebildet, mit erkennbarer Querstreifung, ohne Faserdegeneration. Gefäße und Gelenkhäute sind zart.

Muskulatur des linken Oberarmes: Die Fasern sind atrophisch und ziemlich stark von Bindegewebe durchsetzt. An manchen Orten hat sich vermehrt Fettgewebe entwickelt bei Atrophie der Muskelfasern. Die Muskelgefäße zeigen geringe Intima- und Mediaproliferationen. Die Gelenkhäute sind ohne Entzündung.

Kubitaler Lymphknoten, links: Es besteht ein leichter entzündlicher Reizzustand und eine gewisse zentrale Hyalinisierung.

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautet: Status nach Radiumbestrahlung eines sehr ausgedehnten congenitalen, von der linken Schulter bis zur Hand reichenden Hämangiomes mit nachfolgender großer Ulceration und desmogener, schwerer Kontraktur des ganzen Armes. Zeichen

vorgenommener, ausgedehnter Hautplastik mit Transplantation eines großen Hautlappens auf den Arm von der seitlichen Bauchwand. Atrophie des linken Armes ohne Verkürzung.

Diffuse, starke Verfettung der Leber mit leichtem Oedem, geringe Lockerung der Milz. Oedem des Myocard mit Erschlaffung des rechten Herzens. Leichtes Oedem des Nierenparenchyms. Starke oedematöse Quellung des Gehirns mit Kleinhirntamponade (nach Angabe ziemlich plötzlich einsetzende Acetonämie, wenige Stunden vor dem Tod, möglicherweise im Anschluß an Abtrennung des Transplantationslappens). Leichte allgemeine Oligämie.

Die Humeri wurden rechts und links in toto herausgenommen und erst röntgenologisch untersucht, dann ausgemessen und nach Fixierung histologisch kontrolliert. Bei der Röntgenkontrolle der Humeri ist ein wesentlicher Prozeß an den Knochen nicht zu finden und auch eine Änderung im Aufbau nicht festzustellen. Linker und rechter Humerus scheinen vollkommen gleich beschaffen.

Bei Vergleich der beiden Humeri erweist sich der linke Humerus, d. h. der Knochen, der der Strahlenwirkung ausgesetzt war, als 2 mm länger (Länge 174 mm); seine Zirkumferenz ist im oberen Drittel 6 mm geringer (Umfang 43,5 mm), in der Humerusmitte 2 mm geringer (Umfang 34 mm) als beim Rechtsseitigen. Im unteren Drittel bestehen keine Maßunterschiede (Umfang 34 mm). Der linke Humerus ist um 2,6 g leichter (Gewicht 45,2 g). Das in der Längsrichtung aufgesägte Präparat zeigt gleichförmige Dicke und Konsistenz der Kortikalis, zarte Spongiosa und ebenmäßiges Knochenmark. In den weißlich-grauen knorpeligen Anteilen treten keine Strukturunterschiede zutage. Der distale Epiphysenknorpel ist links $\frac{1}{2}$ mm höher.

Die vergleichende mikroskopische Untersuchung der Humeri ergibt das folgende Resultat:

a) Proximale Epiphyse:

Die linke Epiphyse weist gegenüber der unbestrahlten rechtsseitigen nur geringe Unterschiede auf. Die Gefäße des Perichondriums sind zart. Die Höhe des Gelenkknorpels beträgt links 2,8 mm, rechts 2,5 mm. Die Chondrozyten sind auf beiden Seiten oval, klein, zahlreich und von klarem Bau. An den Ossifikationsgrenzen vermehren und vergrößern sie sich, der Beschauer sieht seitengleiche Bilder. In den Epiphysenkernen sind links die Knochenbälkchen spärlicher und schmaler als auf der Vergleichsseite. Die unreifen und reiferen Zellen des blutbildenden Markes zeigen feine Struktur von Kern und Plasma. Das Knochenmark ist mäßig stark von Fettzellen durchsetzt; deren Anteil ist links eher geringer.

b) Die Epiphysenfuge:

Ihre Höhe beträgt links 2,8 mm, rechts 1,5 mm. Die Höhe der Knorpelwucherszone ist links 0,7 mm, rechts 0,5 mm. Die ruhenden Knorpelzellen sind von zartem Bau. Der grobe Aspekt des Säulenknorpels ist seitengleich. Indessen sind die Säulen auf der bestrahlten linken Seite um ca. $\frac{1}{6}$ geringer an Zellen. Diese letzteren sind jedoch etwas größer, nämlich durchschnittlich $34/38 \mu$ (unmittelbar über der Schicht des verkalkten Knorpels gemessen, gegenüber $26/31 \mu$ auf der Vergleichsseite. Die Zonen der verkalkten Knorpelgrundsubstanz und der Verknöcherung sind gleichmäßig ausgebildet.

c) Diaphysen:

Gegenüber der Vergleichsseite weist der bestrahlte Knochen gewisse Unterschiede auf. Die Knochenbälkchen der Metaphyse sind links spärlicher und schmaler. An manchen Stellen besteht eine subperiostale Resorption mit Ausbildung zahlreicher Lakunen und dem Auftreten von Riesenzellen. Die Zeichen von Knochenanbau und Abbau halten sich die Wage. Die Kittlinien sind von geradem oder geschwungenem Verlauf. Osteoblasten und Osteozyten sind beidseits zahlreich vorhanden, ihre Struktur ist zart. Sogenannte Osteoklasten sind links vermehrt anzutreffen. Die färberischen Eigenschaften des Knochens (Färbung nach

Bock) sind nicht unterschiedlich, so daß man mit der nötigen Vorsicht auf gleichen Gehalt an Calcium-Salzen schließen kann. Die Gefäße des gut ausgebildeten Knochenmantels und des Markes sind nirgends reduziert. In der linken Diaphyse zeigen sie stellenweise geringe Intimaproliferationen. Das Knochenmark bietet das Bild der normalen Zusammensetzung; man beobachtet links einen eher geringeren Gehalt an Fettzellen.

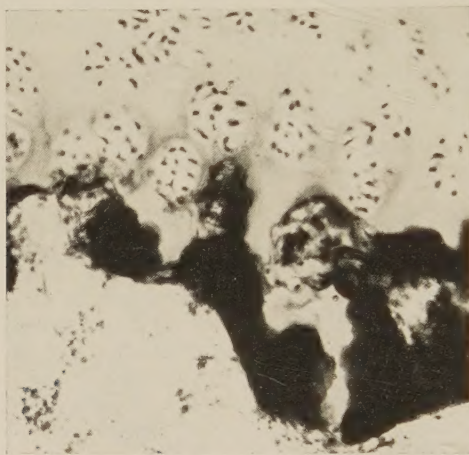


Abb. 1. Mikroskopischer Ausschnitt aus der distalen Epiphysenfuge des unbestrahlten re Humerus. Schnittdicke $20\ \mu$, Färbung nach v. Gieson, Vergr. 100-fach.

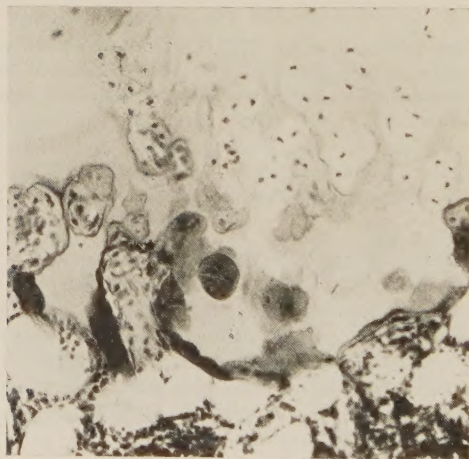


Abb. 2. Analoges Bild beim bestrahlten li Humerus: Unregelmäßiger Aufbau aller Zonen der Epiphysenfuge. Knorpelzellen größer, Ablagerung von Osteoid in uneröffneten Knorpelhöhlen.

d) Distale Epiphyse:

Der Knorpel ist auf der bestrahlten linken Seite ca. $\frac{1}{2}$ mm höher. Im ruhenden Knorpel sind hier die Chondrozyten etwas geringer an Zahl. Ihr Aussehen ist gegenüber der Vergleichsseite weniger schlank. Die Gefäße des Knorpels sind zart.

Die Knorpelwucherungszone ist beiderseits gleich hoch (ca. 0,25 mm). Klare Unterschiede sind im Aufbau des Säulenknorpels gegeben: Im linken Humerus werden die geordneten Reihen vermißt. Man erkennt eine Tendenz zu Anordnung in Inseln. Hierbei werden in den unteren Lagen die Knorpelzellen stark blasig aufgetrieben, so daß man im Mittel Zelldurchmesser von $17/25\mu$ findet, aber auch riesige Zellen bis zu $37/67\mu$. Auf der Vergleichsseite beträgt das Durchschnittsmaß $11/17\mu$.

Das Band der präparatorischen Verkalkung ist auf der bestrahlten linken Seite etwa doppelt so hoch (ca. 70μ). Man bemerkt in dieser Zone zahlreiche Osteoidkörper: an der Wand von offensichtlich uneröffneten Knorpelhöhlen wird Osteoid abgelagert. Dabei bestehen zahlreiche Übergänge; hier wird von dieser färberisch osteoidgleichen Substanz bloß ein Schleier zwischen Knorpelzellen von normalem Aussehen und Knorpelhöhlenwand abgelagert, dort ist eine ehemalige Knorpelhöhle ganz von Osteoid ausgefüllt und umschließt viel kleinere Zellen vom Typus der Osteozyten. Auf der unbestrahlten rechten Seite bestehen ähnliche Bilder, nur sind die Verhältnisse weniger übersichtlich und durch den Röntgenschaten vereinfacht.

Zusammenfassender Befund:

Im linken Humerus besteht eine gewisse Störung in der Proliferations-tätigkeit der Chondrozyten. Die Knochenbälkchen sind hier verschmälert und man kann mancherorts eine subperiostale Resorption feststellen. Intimaproliferation der Knochen- und Periostgefäße.

Die Muskulatur des linken Oberarmes ist atrophisch. Die Muskelfasern sind teilweise von Bindegewebe, resp. Fettgewebe durchsetzt. Des weitern wird eine in das Gebiet der Normal-Anatomie gehörende Osteoidbildung in geschlossenen Knorpelhöhlen beschrieben. Hierbei findet eine Umwandlung von Chondrozyten zu Osteozyten statt.

Klinische Erfahrungen über Strahlenschädigung im Knochen

Schon 1906 hat Försterling größte Vorsicht bei der Applikation von Röntgenstrahlen im Kindesalter empfohlen. Iselin stimmte dem 1910 bei. Ersterer beobachtete 1910 nach Naevusbestrahlung am Vorderarm eine Verkürzung der Knochen um 3 cm. Er sah ähnliche Wachstumsschäden nach Bestrahlung des Gesichtsschädels, des Femurs und des Daumens. Die ersten Fälle von Osteoradionekrosen wurden 1922 von Regaud beschrieben. Es handelte sich um Rö- und Ra-bestrahlte Tumoren der Mundhöhle. Er wies schon damals darauf hin, daß Bestrahlungsschäden der Knochen meist latent bleiben, jedoch bei Infektion infolge Resistenzlosigkeit einer Nekrose anheimfallen. In der Folge erschienen in der Literatur immer wieder bis zum heutigen Tag Berichte über Knochenschäden nach Bestrahlungen. Perthes beschreibt 1923 den Fall eines 10jährigen Mädchens, das ein Jahr nach der Bestrahlung einer Kniegelenks-Tuberkulose (4mal 1 HED) eine Kniescheibennekrose erhielt. Drei Jahre später wurde eine Resektion, dann die Amputation vorgenommen. Während der Operation blutete die Sägefläche der Knochen so gut wie nicht. Es bestand eine Radionekrose der Weichteile. Der Knorpel war überlebend. Der Knochen zeigte neben gesunden abgestorbene Partien und stark verkalkte Herde. Das Knochenmark war teilweise durch fibröses Gewebe ersetzt. Der Autor gab des weiteren an, daß an strahlen-

behandelten Gelenken, auch wenn die Haut von schweren Röntgenschädigungen verschont blieb, nach der Resektion die Konsolidation ausblieb oder doch sehr langsam erfolgte.

Jüngling veröffentlichte 1924 den Fall eines 9jährigen Mädchens mit Knochenwachstumsstörung nach Bestrahlung einer Kniegelenks-Tbc. Es wurde 2mal 1 HED in 6monatigem Abstand verabreicht.

Ewing berichtet 1926 über drei Fälle von sog. „radiation osteitis“. Die Diaphyse des bestrahlten Teiles zeigte auf der Innenseite eine Verdickung mit teilweiser Obliteration des Knochenmarkraumes. Auffällig waren die starke Dichte und die erhöhte Brüchigkeit. Das Knochenmark war stellenweise ohne jeglichen Zellgehalt. Die Gefäßzirkulation war unvollständig und es bestanden hyaline Veränderungen an den größeren Gefäßen. *Rahm* (1927) und *Desjardins* (1930) berichten über ähnliche Fälle. *Wood* (1930) gibt an, daß die Knochen eines wegen Kaposi-Sarkomes bestrahlten Vorderarmes einen Wachstumsrückstand aufwiesen. Haut und Muskeln waren atrophisch. *Desjardins* (1930): Wachstumsrückstand der rechten Schulter, der rechten Thoraxseite und der rechten Brust, sowie des rechten Armes (Knochen und Muskeln) nach Bestrahlung eines osteogenetischen Sarkoms im Alter von 9 Jahren. *Haenisch* (1934): nach der Röntgenbestrahlung eines Tumors am rechten Arm (dreijähriges Kind) entstanden Humerus-Hypoplasie, Hypoplasie der Clavicula und der rechten Thoraxhälfte. Dabei lag ein reiner Knochenschaden ohne Begleitschäden vor. *Englmann* weist 1932 an langfristig bestrahlten Kehlköpfen nach, daß durch die Protrahierung das rote Mark eher zum Schwinden kommt als bei einfacher Fraktionierung. Ein Übergang in Fettmark und Fasermark findet statt. An Knorpel- und Knochenzellen beobachtet er keine auffallende Veränderungen. *Freid* und *Goldberg* beschreiben 1940 strahlenbedingte Veränderungen in der Lunge und am Thorax. Neben den Lungen- und Pleuraveränderungen kommen an den Knochen Osteitis, Osteoporose und Eburnisation vor.

Eggs schreibt 1941 erstmalig über Osteoradionekrosen der Rippen, die röntgenologisch nach Mamma-Ca-Bestrahlung mit flankierenden Feldern und hohen Einzeldosen nachgewiesen werden konnten. Es handelte sich um 2 Patientinnen, die im Laufe der Bestrahlung Herddosen von 2280 und 2400 r erhalten hatten (Gesamtoberflächendosis 5700, resp. 6000 r). Die Strukturdefekte in den Rippen wurden 10 und 6 Jahre nach der Bestrahlung festgestellt. Bei der einen Patientin waren nach 3 Jahren noch keine Veränderungen nachweisbar. Die Thoraxwand zeigte deutliche Strahlenschäden, nämlich Teleangiectasien und bei der einen Patientin ein Ulkus. Es ist eine Herddosis von über 2000 r erforderlich, um solche Rippenveränderungen wie Entkalkung, verwaschene Knochenstruktur und beginnende Frakturen zu bedingen. Nachuntersuchte Patientinnen, die eine Herddosis von 1800 r erhalten hatten, waren frei von Schäden. Die geringe Weichteilbedeckung der Rippen nach der Amputation wird als begünstigender Faktor gewertet. *Zuppinger* gibt 1941 eine Übersicht über Spätveränderungen nach protrahiert-fraktionierter Röntgenbestrahlung an den Knorpeln und Knochen der oberen Luft- und Speisewege: Die Knorpelveränderungen sind schwierig

nachzuweisen. Im Bereich der Knochen sind sie vor allem an Unterkiefer zu fürchten. Die Veränderungen werden meist im Anschluß an zahnärztliche Eingriffe festgestellt, indem der zuvor strahlengeschädigte Knochen einen komplizierten Heilungsverlauf einschlägt. Umschriebene Knochennekrosen werden vor allem nach zusätzlicher Radium-Bestrahlung festgestellt. Im übrigen sieht *Zuppinger* die Dosis für Dauerepilation und spärliche Teleangiastasen bei 2400 r in 20 Tagen. Atrophie und Induration der Haut treten nur oberhalb 5000 r auf. Die Frauenhaut sei unabhängig vom Alter 20 % empfindlicher.

Die wiederholt beschriebene Kiefernekrose nach Röntgen- und Radiumbestrahlung wird meist als Kombinationsschaden angesehen, da ihr Auftreten weitgehend von dem Zustande des Gebisses und der Mundpflege abhängig ist. *Zoellner* (1941): Perichondritische Reaktionen der Kehlkopfknorpel, die manchmal bei und nach Langzeitbestrahlung auftreten, gehen auf eine schon vorher im Gange gewesene Tumorperichondritis zurück, welche hauptsächlich im Tumor selbst entspringt. Diese starke Begleitentzündung führt zu starken Reaktionen, resp. Frühödem und eventuell Übergang in schwere Perichondritis. Bei Überdosierung entsteht Strahlenschädigung im Knochengewebe, d. h. Schwinden der Osteoblasten und Osteoklasten. Bei mehrfachen Nachbestrahlungen in einem Zeitraum von 2 Jahren konnte nach einer Dosis von 13 000 r (Langzeitbestrahlung) ein Verschwinden der Osteoblasten, nach einer Dosis von 18 000 r ein völliges Schwinden der Osteoblasten und Osteoklasten neben anderen Gewebsschädigungen gefunden werden. *Truelsen* (1942): Bei 3 Frauen im Alter von 59—62 Jahren traten 6 Monate bis 1½ Jahre nach intensiver Röntgenbestrahlung Spontanfrakturen des Schenkelhalses auf (Röntgenbehandlung bei Uterus-Cervix-Ca). Die histologische Untersuchung in einem Fall zeigt Zerstörung des Knochenmarkes mit Übergang in einen Zustand ähnlich wie bei Osteitis fibrosa, außerdem Nekrobiose oder Nekrose des Knochengewebes. Osteoblasten und Osteoklasten fehlen.

Dieser und andere beschriebene Fälle von Schenkelhalsfrakturen nach Bestrahlung von Frauen mit Uteruskarzinom müssen als Ermüdungsbrüche auf dem Boden einer Strahlenschädigung aufgefaßt werden. (Siehe auch die veröffentlichten Fälle von *Baensch*, *Philipp*, *Schiffbaeumer*, *Okreinetz* und *Biller*, *Bade* und *Kuentscher*.) *Grasser* (1946): 8 Jahre nach Bestrahlung eines Vaginal-Karzinoms (Einzeitbestrahlung nach *Wintz*, 2100 r pro Feld) traten bei einer Röntgenkontrolle symetrische Aufhellungen in den Schambeinästen zutage. Diese mußten als Strahlenschädigung des Knochens angesehen werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Versuche werden in der Regel an Ratten oder Kaninchen durchgeführt. Es sei erwähnt, daß bei Ratten die Dosis, die den leichtesten Grad von Exsudation und Desepidermisation hervorruft, 1200—1600 r beträgt. Die Reaktionen der Haut gehen nach *Dahl* stets parallel den Veränderungen der Knochen. Der hyaline Knorpel der Epiphysen wird wenig beeinflusst. Sogar Dosen, die chronische Röntgenulcera hervorrufen, behindern

das Wachstum der Epiphysen bloß in mäßigem Grade. Nur ein geringer Anteil der Chondrozyten stirbt ab, selbst bei intensivster Bestrahlung (*Dahl*). Indessen ist nach den Untersuchungen von *Gall*, *Lingley* und *Hilcken* an 50 Tage alten Albinoratten der epikondyläre Epiphysenknorpel des Femur ein empfindlicher Indikator des Strahleneffektes. Aber auch nach den Angaben dieser Autoren wird der Gelenkknorpel wenig betroffen. Eventuelle Schäden dieser Zonen werden auf eine Ernährungsstörung der darunterliegenden Epiphyse zurückgeführt. Bei einem Kaninchen wurde einmal eine Knorpelnekrose nach 1600 r beobachtet (*Baunach*). Die Knorpelwuchersonnenzone der Epiphysenfugen ist gegenüber den Strahlen sehr empfindlich. Dosen, welche Exsudation und dauernde Alopecie zur Folge haben (2000 r), bewirken 4 Stdn. später einen Untergang der Zellen in der Epiphysenfuge und dauernden Wachstumsstillstand nach Ablauf einer Woche. Bei Bestrahlungsschäden sieht man histologisch viele Zellen mit Hypertrophie, Vakuolisierung des Zytoplasma, schlechte Färbbarkeit oder Pyknose des Kernes. Gleichzeitig ist die Ordnung im Säulenknorpel gestört und unregelmäßig.

Nach nicht voll sterilisierenden Dosen kann man Reparationsprozesse beobachten. Die überlebenden Zellen der Knorpelwuchersonnenzone beginnen sich wiederum zu teilen und führen zur Wiederaufnahme des enchondralen Wachstums. Je nach den Ausmaßen der Reparation wird der Wachstumsrückstand ausfallen (*Dahl*; *Gall* u. *Lingley* u. *Hilcken*; *Wilkins*, *Regen* u. *Engel* u. a.). Die Involution des hyalinen Knorpel geschieht auch nach starken Bestrahlungen durch Chondrolyse. Hierbei persistieren nach den Beobachtungen von *Dahl* die Chondrozyten öfters. Sie sind also sehr radioresistent. In den bestrahlten Knochen, wo die Morphologie vereinfacht ist infolge des Verschwindens der radiosensiblen Zellen, sieht *Dahl* die Chondrozyten auch zu Ursprungszellen von Riesenzellen und Osteoblasten werden. In der Knorpelwuchersonnenzone bilden sie Osteoidkörper und — vielleicht — auch Kapillaren. Des weiteren stehen sie in Zusammenhang mit einer Regeneration des Knochenmarkes. Diese Ansicht wurde übrigens schon von *Virchow* in seiner „Zellulärpathologie“ vertreten. In diesem Zusammenhang mag interessieren, daß in Knorpelzellkulturen die frei werdenden Chondrozyten sich zu amöboiden oder fibroblastischen Zellen umformen (siehe z. B. bei *Fischer*). In der Knorpelgrundsubstanz ist die Färbbarkeit gering verändert. Mit dem Polarisationsmikroskop und der Untersuchung im Woodschen Licht wurden Veränderungen der doppeltbrechenden und fluoreszierenden Anteile der Grundsubstanz schon nach 600 r festgestellt. Chemische Untersuchungen am bestrahlten Knochen ergaben Erhöhung des Mineral- und Wassergehaltes, proportionelle Verringerung der organischen Substanzen mit Erhöhung des Kalkgehaltes (*Bianchi*).

Das Längenwachstum der Diaphysen ist durch Strahlen leicht zu beeinflussen. Die ersten Beobachtungen im Tierversuch an langen Röhrenknochen gehen zurück auf *Perthes* (1903). *Tribondeau* und *Recamier* machten 1905 analoge Erfahrungen an platten Knochen des Schädels und an Zähnen. Schon mit 80 r ist ein vorübergehender, meßbarer Rückstand an den langen

Knochen von Ratten herbeizuführen. Dies sind nach *Dahl* 5—7 % derjenigen Dosis, die gerade Exsudation hervorruft. *Brooks* und *Hillstroem* beschreiben Wachstumsrückstände nach Dosen, die über 40 % HED liegen; *Hoffmann* gibt diesen Wert mit 25 % HED an. *Iselin* und *Dieterle* gaben 1910 an, daß geringe Bestrahlung bei Tieren eine Wachstumsstimulation erregt; sie führen indessen keinerlei Zahlenwerte an. Auch *Hoffmann* berichtet 1923 über eine derartige Reizwirkung von kleinen Röntgendosen. Er bestrahlte mit 10—20 % HED die Epiphysenfugengegend. Spätere Nachuntersuchungen konnten diese Befunde nie verifizieren (siehe ua. *Brooks* und *Hillstroem*). Ein vollständiger Wachstumsstillstand wird erfolgen, wenn der Säulenknorpel sterilisiert ist. Diese Röntgendosis erzeugt im Niveau der Haut Exsudation und dauernde Alopecie. Der Wachstumseffekt tritt nach einer Latenz von 3 Tagen ein (*Segale*, *Dahl* ua.). Hierbei verschwinden die Osteoblasten im Verlauf einer Woche. *Dahl* fragt sich, ob eine Umwandlung in Fibrozyten und Osteozyten stattfindet. Die perichondrale Ossifikation regeneriert sich ein wenig langsamer als die endochondrale. *Dahl* beobachtet die Umwandlung von dem den Knochen anliegenden Bindegewebe in Knochengewebe. Diese Beobachtung knüpft an die *Weidenreichs*che Theorie über die interstitielle Entstehung der Knochensubstanz an.

Hier im Tierversuch liegt die interstitielle Natur dieser Ossifikationsart auf der Hand, denn die Osteoblasten sind kaputt. Auf der Innenseite der Diaphysen zeigt sich manchmal eine ähnliche Anlagerung und Verdickung, wie sie ursprünglich von *Ewing* als „radiation osteitis“ beschrieben wurde. Nach *Gall*, *Lingley* und *Hilcken* ist die Osteoblastentätigkeit auch nach großen Dosen nicht geschädigt: sie beobachten subepiphyseal eine Ablagerung von neuer Knochensubstanz, die jedoch wegen der Störung in der Knorpelwuchersonne nicht gegen den Schaft zu verschoben wird. Die verdickte Knochenpartie ist brüchiger als normaler Knochen.

Dahl beschreibt nach größeren Dosen regelmäßig ein Auftreten von Osteoidkörpern, d. h. Ablagerung von Knochensubstanz in den geschlossenen Knorpelhöhlen. Dies geschieht auch normalerweise in Knochen, wo die endochondrale Ossifikation langsam abläuft (*Hammer* und *Amboß*). Hierbei beobachtet *Dahl* eine Produktion von kollagenen Fibrillen in der Nähe der Chondrozyten, welche nachträglich durch Osteoidkalk maskiert werden. Die Chondrozyten werden dadurch zu Osteozyten. Man erinnere sich wiederum, daß die Osteoblasten zugrunde gegangen sind.

Der bereits formierte Knochen zeigt nach größeren Dosen das Verschwinden von einigen Osteozyten, der Großteil indessen persistiert. Sie sind also sehr radioresistent. Allerdings gehen auch sie zugrunde, wenn die Blutzirkulation (als Strahlenfolge) unterbrochen wird.

Eine stark bestrahlte Diaphyse wird nicht als Sequester eliminiert, solange noch lebende Partien in ihr vorhanden sind (*Ewing*, *Regaud*, *Phemister* ua.). Manchmal ist die „radiation osteitis“ von *Ewing* auf der Innenseite der Corticalis in der Nähe der nicht bestrahlten Zone zu sehen. Es ist dies eine fibröse Reaktion. Manchmal sieht man einen eigentlichen endostalen Kallus von der gesunden Seite her in den bestrahlten Teil vordringen.

Eine progressive Resorption des Diaphysenknochens tritt nach Dosen auf, welche die osteoblastische Ossifikation sterilisiert haben. Die Resorption kann mit wachsender Dosis sogar zunehmen, sie ist offenbar unabhängig von zellulärer Aktivität. Die „lakunäre Resorption“ ist jedoch von einer gewissen Blutzirkulation abhängig; sie fällt aus, wenn letztere unterbrochen wird. Die befreiten Osteozyten können hyperplasieren und Riesenzellen formen, wenn ernährende Kapillaren in der Nähe sind (*Dahl*).

Auch im Hinblick auf seine funktionellen und regenerativen Leistungen wird der Knochen strahlensensibel gehalten. Wenn man beispielsweise bei Hunden an eine Teilresektion des Radius eine Bestrahlung der Ulna anschließt (4 mal 600 r), so werden periostale Auflagerungen vermißt und es stellt sich ein Ermüdungsbruch ein (*Bade und Kuentscher*).

Durch die Vitalfärbung mit Alizarin und die mikroskopischen Studien findet man erhöhte Kalkeinlagerung in den bestrahlten Epi- und Diaphysen schon nach 3 Stdn. (*Dahl, Bianchi*). Dieser Vorgang verschwindet mit der Rückkehr zur normalen Ossifikation. Es handelt sich um eine erhöhte Kalzium-Präzipitation in der Grundsubstanz von Knorpel und Knochen, also in Zonen die normalerweise verkalken. Die Einlagerung wird mit wachsenden Dosen stärker und ist am ausgeprägtesten, wenn die Osteoblasten zugrunde sind. Es handelt sich also wohl um eine direkte Strahlenwirkung auf das interzelluläre Milieu. In bestrahlten Knochen kann man übrigens eine persistierende, aber verringerte Phosphatasenaktivität feststellen. In analoger Weise wird die Blutphosphatase zur Abwägung des therapeutischen Strahleneffektes bei Knochentumoren bestimmt.

Im Knochenmark findet man schon 3 Stdn. nach einer Bestrahlung Zelldestruktionen. Wie man aus Versuchen von *Schrek* an Thymuszellen folgern kann, scheinen die Verhältnisse bei bestrahlten adenoiden Geweben ähnlich zu sein. Die Erythrozyten- und Leukozytenreihen sind sich ähnlich in der Strahlensensibilität; die Angaben lauten etwas widersprechend. Rote Zellelemente besitzen nach *Bauer* größere Reaktionsfähigkeit und beantworten den Strahleninsult rascher und ausgesprochener als die sich langsamer erholenden myeloischen Elemente. *Dahl* beschreibt an Ratten Zelluntergang nach einer Minimaldosis von 100 r; die Reparation erfolgt nach 8 Tagen. Eine vollständige Zerstörung wird nach Dosen mit dem Hautschaden der Exsudation und der zurückbleibenden Alopecie erreicht (2000 r). Nach *Toeppner* bestehen schon $\frac{1}{2}$ Std. nach der Bestrahlung Veränderungen im Knochenmarksbild. Morphologisch tritt zuerst Kernzerfall auf. Knochenmarksriesen- und Retikulumzellen sind außerordentlich strahlenunempfindlich.

Nach *Mandersteig* ist mit kleinsten Dosen von 50 r an voll bestrahlten Kaninchen eine vorübergehende Steigerung der Erythropoese zu erzielen. 250 r zeigen kurze Stimulation, gefolgt von Hemmung und nachfolgender Regeneration. Bei mit größeren Dosen bestrahlten Tieren wird eine Bildung von Fasermark beobachtet, die von bindegewebigen Gefäßscheiden aus erfolgt. Dabei kann es zu Neubildung von Knochenbälkchen kommen (*Bauer*). Das Blutbild wird hierbei wenig beeinflusst.

Bei Anwendung von gleichen Dosen verschiedener Intensität sieht man keine verschiedene Wirkung auf das Knochenmark (*Lingley* und Mitarbeiter, Versuche mit 200 und 1000 kV). Fraktionierte Bestrahlungen zeigen einen größeren Effekt auf das Knochenmark als einmalige (Versuche von *Bauer* an Kaninchen). Die Hautreaktion verhält sich bekanntlich gegensätzlich. Wenn fraktionierte Dosen unterschiedlicher Intensität angewendet werden, so rufen protrahierte Strahlungen eine nachhaltigere Wirkung hervor, der histologische Endeffekt ist jedoch gleich (*Bauer*).

Milz und Knochenmark zeigen somit die größte Radiosensibilität. Aber in der Fähigkeit der Reparation stehen lymphatische Gewebe und Knochenmark ebenfalls an erster Stelle (*Halberstaetter*).

Es wurden auch Untersuchungen über die Strahlenwirkung auf Knochenmarkselemente in Zellkulturen gemacht. *Rachmilewitz* beschreibt als erstes Zeichen eines Kernschadens die Anhäufung von Chromatinsubstanz in der Kernperipherie und die Bildung einer hellen zentralen Zone. Der Kern wird zu einem scharf gezeichneten Bläschen. Diese Befunde entsprechen den Untersuchungen an Zellsuspensionen von bestrahlten Thymusdrüsen. Auch dort besteht als erstes und intermediäres Stadium die intranukleäre Vakuole (*Schrek*).

Die Gefäße der Knochen verhalten sich anders als diejenigen der Weichteile. Arterien und Venen der Weichteile machen keine wesentlichen Veränderungen durch. Die Kapillaren der Verknöcherungszone und der oberen Periostschichten bleiben anfänglich bestehen, nehmen indessen nach höheren Dosen mit der Zeit an Zahl ab. Die Vaskularisation des Diaphysenknochens wird bereits nach dem 4. Tage vermindert (an Hand der Karminreaktion und Tuscheinjektionen von *Dahl* demonstriert). An den Gefäßen werden keine Veränderungen beschrieben, es liegt lediglich eine Abnahme der Anzahl vor.

Die überlebenden Kapillaren in den Epiphysen dringen während einiger Zeit stets noch in den hypertrophischen Knorpel ein und verlängern sich; dies nachdem Knochenmark und Osteoblasten darniederliegen und die Kapillaren an anderen Stellen im Knochen keine Knospung oder Neubildung zeigen, sogar zugrunde gehen. Ihre Verlängerung ist strikte gebunden an offene Knorpelhöhlen, wo sie von mesenchymalen Zellen umgeben sind, deren chondrozytärer Ursprung nach *Dahl* außer Zweifel ist. Es ist dies die Bestätigung einer alten Konzeption von *Virchow*.

Osteoklasten werden durch diese Bestrahlung nicht sonderlich in Mitleidenschaft gezogen. Sie verlieren den Kontakt mit dem Knochen, die Resorption geht indessen weiter, ja sogar stärker. Sie scheinen eher das Resultat — eine Fusion von Osteozyten — als die Ursache der Knochenresorption zu sein (*Virchow*, *Shipley* und *Macklin*, *Kassowitz*, *Dahl*). Man darf hier beifügen, daß sich in Zellkulturen unter Umständen Riesenzellen entwickeln, wenn schlechte Ernährungsbedingungen bestehen.

Zur Frage der Radiosensibilität ist zu sagen, daß bei Tieren öfters größere individuelle Unterschiede vorkommen. Immer aber bestehen nach *Dahl* Parallelen zwischen Haut- und Knochenreaktion. Welche Rolle spielt

das Alter der Tiere? Neuere Untersucher beobachten dieselbe Radiosensibilität der Elemente, nur treten die Schäden beim noch wachsenden Tier später als Wachstumsstillstand stärker hervor. Die Reparation scheint vollständig zu sein nach Dosen ohne epilatorischen Effekt (*Dahl*).

Qualität und Art der Strahlung: Im allgemeinen glaubt man mit *Regaud*, daß eine harte, durchdringende und stark gefilterte Strahlung elektiver auf die radiosensiblen Zellen wirkt. Man umgeht in der Therapie sogenannt kaustische Strahlen durch starke Filtration und hohe Spannung.

In den hier interessierenden Untersuchungen fand man keine Unterschiede zwischen harten und weichen Strahlen, zwischen verschiedenen Filtern auf die radiosensiblen Elemente des Knochens und der Haut (*Holthusen; Dahl; Gall, Lingley* und *Hilcken*).

Fraktionierung der Dosen: In den Experimenten von *Dahl* reduzierte sich der biologische Effekt auf die Hälfte, wenn eine Dosis auf 5 Sitzungen verteilt wurde. Die Beziehungen Knochen- und Hautläsionen bleiben dabei konstant.

Durch die Fraktionierung wird die Toleranzgrenze der Haut heraufgesetzt. Die Toleranz anderer Organe, deren Funktion mehr von der Intaktheit der Zellkerne abhängt, wird nach *Luther* vermindert. Man erinnere sich hierbei an die oben beschriebenen Befunde im Knochenmark.

Protrahierung der Dosen: Indem man die Intensität von 4 r/min auf 85 r/min erhöht, vervierfacht sich der Strahlungseffekt. Knochen- und Hautläsionen gehen parallel (*Dahl*).

Untersuchungen von *Chaoul, Wachsmann* und *Rosenberger* zeigen, daß die Protrahierung ganz allgemein erst von einer gewissen Zeit an wirksam wird. Diese Zeit beträgt je nach Zelltypus etwa 1 bis 400 Minuten. Der Einfluß der Protrahierung verschwindet praktisch bei gleichzeitiger Fraktionierung.

Zur Frage der Wachstumsförderung: In Versuchen an verschiedenen Pflanzenkeimlingen (namentlich *Vicia faba*) wird gezeigt, daß innerhalb einer gewissen Dosenbreite eine wachstumsfördernde Wirkung der Röntgenstrahlen besteht. Die Wirkung streckt sich auch in die bereits stark schädigenden Strahlenmengen hinein. Die Förderung des Wachstums bei Pflanzen ist deshalb nicht an „kleine“ Dosen gebunden, sondern auch große Dosen können zuerst eine wachstumsfördernde Wirkung entfalten, die dann später von der ausgesprochenen Hemmung oder Schädigung abgelöst wird (*Halberstaetter* und *Simons*).

In diesem Sinne sucht man sich die Wirkung der Röntgenstrahlen so zu erklären, daß der „Lebensablauf“ der Zelle beschleunigt wird und jene dadurch zu rascherem Altern und zur Degeneration gebracht wird (*Nadson*). Durch diese Beschleunigung der Lebensprozesse können dann Erscheinungen der Stimulierung entstehen, bei denen es eventuell bleiben kann.

Zu einem ähnlichen Resultat kommen auch histologische Arbeiten jüngerer Datums (*Schrek*). Von technischem Vorteil im Erkennen der spezifischen Veränderungen sind hierbei die Methoden der Dunkelfelduntersuchung und der Phasenkontrastmikroskopie.

Muskulatur: Die Empfindlichkeit der Muskulatur gegenüber hohen Strahlendosen wird ebenfalls meist unterschätzt. Systematische Untersuchungen im Muskelgewebe, besonders nach Langzeitbestrahlung, zeigen sehr ausgesprochene und charakteristische regressive Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern auch dann, wenn die Muskulatur makroskopisch ganz normal erscheint. Die Wirkung der Strahlen macht sich in Kernquellung, Pyknose, vakuolärer Degeneration, Verschwinden der Zellgrenzen und der Querstreifung geltend. Schließlich kommt es zu Atrophie der Fasern mit Vermehrung der Kerne des Sarkolemmes, in noch ausgesprochenen Graden zur kompletten Nekrose (*Holthusen*). Eine Bindegewebs-Neubildung schließt sich daran an. Muskelschädigungen treten nach *Schittenhelm* erst nach 180 % HED auf.

Zusammenfassung

Es wird ein kasuistischer Beitrag zur Frage der γ -Strahlenwirkung auf den wachsenden menschlichen Knochen gegeben (Humerus). Währenddem die makroskopische Betrachtung kaum signifikante Veränderungen aufdeckt, läßt die histologische Untersuchung eine Störung in der Proliferationstätigkeit der Chondrocyten erkennen, sowie Intimawucherungen an Knochen- und Periostrgefäßen. Eine Osteoidbildung in geschlossenen Knorpelhöhlen wird beschrieben.

An Hand der Literatur werden die klinischen und experimentellen Erfahrungen über Strahlenschäden am Knochen zusammengefaßt.

Summary

We had the opportunity to examine the influence of a large dose of γ -rays on growing human bone (humerus). Whereas no significant gross changes were present, we found histologically a moderate disorder in the proliferation of chondrocytes and proliferations of the inner coat of blood vessels in bone and periosteum. A deposition of ostein in unopened cartilaginous lacunae is described. There is also a review of the clinical and experimental literature about the influence of γ -rays on bone tissue.

Résumé

Goncernant un cas examiné, une contribution au problème de l'influence des rayons Roentgen sur l'os humain croissant (humérus) est communiquée. Pendant que la considération macroscopique révèle à peine des mutations signiflantes, l'examen histologique permet de reconnaître un trouble dans l'activité proliférante des chondrocytes aussi bien que de proliférations de la tunique interne aus vaisseaux osseux et aux vaisseaux des périostes. L'auteur décrit la formation d'un tissu ostéoïde dans des cavités cartilagineuses fermées. A l'aide de la littérature, les expériences cliniques et expérimentales regardant les détériorisations des os, effectuées par des rayons, sont récapitulées.

Schrifttum

Bade, H. u. *G. Kuentscher*, Fsch. Röntgenstr., **60**, 235 (1939) — *Baensch, W.*, Strahlenther., **50**, 278 (1934); Fsch. Röntgenstr., **36**, 1245 (1927) — *Bauer, R.*, Strahlenther., **67**, 424 (1940) — *Baunach, A.*, Strahlenther., **54**, 52 (1933) — *Bianchi, C.*, Radiol. e Fisica med., **4**, 81 (1937); Ateneo pharm. **II**, 12, 69 (1940) — *Brooks, B. u. H. Hillstroem*, Amer. J. Surg., **20**, 599 (1933) — *Chaoul, Wachsmann u. Rosenberger*, Strahlenther., **76**, 258 (1947) — *Dahl, B.*, Skrifter, Norske Videnskaps-Akad., Mat.-Naturv. Kl. 1, Oslo 1936 — *Desjardins, A.*, Radiol., **14**, 300 (1930) — *Eggs, F.*, Strahlenther., **70**, 315 (1941) — *Englmann, Z.* Hals- usw. Hk., **31** (1932) — *Ewing, J.*,

Acta radiol. (Schwd.), **6**, 399 (1926) — *Fischer, A.*, Die Gewebezüchtung, 3. Auflage, Berlin 1930 — *Foersterling, C.*, Zbl. Chir., **33**, 521 (1906); Verh. dtsch. Röntgen-Ges. **6**, 16 (1910) — *Freid, J. u. H. Goldberg*, Amer. J. Röntgenol., **43**, 877 (1940) — *Gall, E., J. Lingley u. J. Hilcken*, Amer. J. Path., **16**, 605 (1940) — *Grasser, C.*, Radiol. Clin., **15**, 18/46 — *Haenisch, G.*, Fsch. Röntgenstr., **50**, 73 (1934); Einführung in die Röntgenologie, Stuttgart 1947 — *Halberstaetter, L.*, in Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskrh., Berlin 1923 — *Hoffmann, F.*, J. amer. med. Assoc., **85**, 961 (1925) — *Hoffmann, V.*, Strahlenther., **14**, 516 (1923) — *Holthusen, H.*, Strahlenther., **31**, 509 (1929); in *Haenisch-Holthusen*, Einführung in die Röntgenologie, Stuttgart 1947 — *Iselin, U.*, Fsch. Röntgenstr., **19**, 473 (1913) — *Iselin, U. u. J. Dieterle*, Korresp.Bl. Schweiz. Ärzte, **40**, 839 (1910) — *Juengling, O.*, Strahlenther., **15**, 18 (1923); Röntgenbeh. Chir. Krh., Leipzig 24 — *Kassowiz, M.*, Erkrankungen d. Knochensyst. I. Teil, Wien 1881 — *Lingley, J. u. Mitarbeiter*, Amer. J. Path., **16** (1940) — *Nadson*, zit. n. *Halberstaetter* (s. oben) — *Okreinetz u. Biller*, Amer. J. Röntgenol., **42**, 883 (1939) — *Perthes, G.*, Arch. klin. Chir., **127**, 165 (1923) — *Phemister, D.*, Amer. J. Röntgenol., **16**, 340 (1926) — *Philipp*, Strahlenther., **44**, 363 (1932) — *Rahm, H.*, Die Röntgentherapie des Chirurgen, Stuttgart 1927 — *Rachmilewitz, M.*, Amer. J. Röntgenol., **58**, 464 (1947) — *Regaud, C.*, C. r. Soc. Biol., **87**, 427 (1922) — *Schiffbaeumer*, Zbl. Ges. Gynäk., **1923**, 2004 — *Schittenhelm*, in Lehrb. d. Inn. Med., Berlin 1942 — *Schrek, R.*, Amer. J. Path., **24**, 1055 (1948) — *Segale, C.*, II. Congr. Ital. di Radiol. Med., Milano 1920 — *Shipley u. Macklin*, Amer. J. Physiol., **42**, 117 (1916) — *Toeppner, R.*, Z. exper. Med., **109**, 363 (1941) — *Tribondeau L. u. D. Recamier*, C. r. Soc. Biol., **58**, 1031 (1905) — *Truelsen, F.*, Acta Radiol. (Schwd.), **23**, 581 (1942) — *Virchow, R.*, Die Cellularpathologie, Berlin 1859; Virchows Arch., **97**, 410 (1884) — *Weidenreich, F.*, Z. Anat. u. Entw.Gesch., **69**, 82 (1923) — *Wilkins, Regen u. Engel*, Brit. J. Radiol., **11**, 779 (1938) — *Wood*, Radiol., **14**, 300 (1930) — *Zoellner, F.*, Strahlenther., **70**, 193 (1941) — *Zuppinger*, Strahlenther., **70**, 361 (1941)

